

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

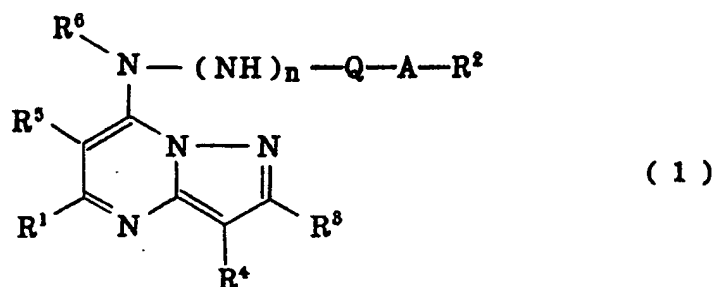


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/505, 31/645</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 W095/35298</p> <p>(43) 国際公開日 1995年12月28日(28.12.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01104 (22) 国際出願日 1995年6月5日(05.06.95) (30) 優先権データ 特願平6/138635 1994年6月21日(21.06.94) JP 特願平7/53997 1995年3月14日(14.03.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 Tokushima, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小路恭生(SHOJI, Yasuo)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東20-2 新星ビル302号 Tokushima, (JP) 安田恒雄(YASUDA, Tsuneo)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町井財天字ハマ43 Tokushima, (JP) 井上 誠(INOUE, Makoto)[JP/JP] 〒772徳島県鳴門市大津町木津野字野神ノ越122-3 Tokushima, (JP)</p>		<p>岡村隆志(OKAMURA, Takashi)[JP/JP] 〒772徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地 エディタウン五枚浜D-10 Tokushima, (JP) 橋本謹治(HASHIMOTO, Kinji)[JP/JP] 〒772徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8 Tokushima, (JP) 小原正之(OHARA, Masayuki) 〒772徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬中ノ越11-28 Tokushima, (JP) (74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVE</p> <p>(54) 発明の名称 ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivative represented by general formula (1) and having such a potent analgesic effect that it is useful as an analgesic, wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, thienyl, furyl, lower alkenyl or phenyl; R<sup>2</sup> represents naphthyl, cycloalkyl, furyl, thienyl, pyridyl, phenoxy or phenyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen, phenyl or lower alkyl; R<sup>4</sup> represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl, phenyl-substituted lower alkyl, phenyl or halogen; R<sup>5</sup> represents hydrogen or lower alkyl; R<sup>6</sup> represents hydrogen, lower alkyl, phenyl-substituted lower alkyl or benzoyl; Q represents carbonyl or sulfonyl; A represents a single bond, lower alkylene or lower alkenylene; and n represents 0 or 1.</p>		

(57) 要約

本発明は、一般式



[ 式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又はフェニル基を、 $R^2$  はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基又はフェニル基を、 $R^3$  は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 $R^4$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル基又はハロゲン原子を、 $R^5$  は水素原子又は低級アルキル基を、 $R^6$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又はベンゾイル基を示し、 $Q$  はカルボニル基又はスルホニル基を、 $A$  は単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、 $n$  は0又は1を示す。 ]で表されるピラゾロ[ 1, 5-a ]ピリミジン誘導体に係わり、該誘導体は、強い鎮痛作用を示し鎮痛剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	US	米国
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ					VN	ヴェトナム

## 明 細 書

## ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体

技 術 分 野

本発明は新規なピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体に関する。

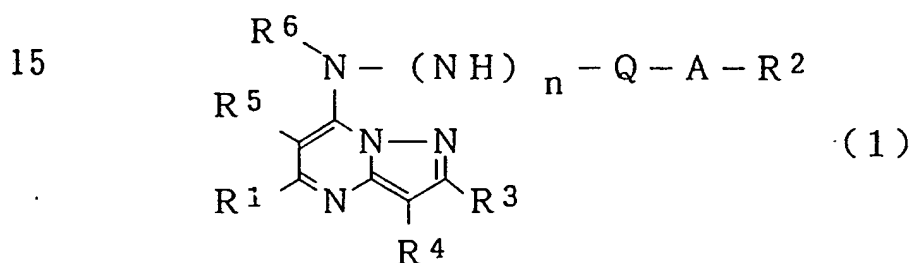
従 来 技 術

本発明のピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体は文献未載の新規化合物である。

発 明 の 開 示

10 本発明は後記するように医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

本発明によれば下記一般式（１）で表わされる新規なピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン誘導体を提供される。



上記一般式（１）中、 $\text{R}^1$  は水素原子、置換基として  
 20 チェニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、  
 オキソ基又はヒドロキシル基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チェニル基、フリル基、

- 低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 $R^2$  はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 $R^3$  は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 $R^4$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、 $R^5$  は水素原子又は低級アルキル基を、 $R^6$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示し、また  $R^1$  及び  $R^5$  は
- 5
- 10
- 15
- 20

互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。

5      上記一般式(1)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

10      シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、  
15      ヘキシルオキシ基等を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

ハロゲン原子には、弗素、塩素、臭素及び沃素原子が  
20      包含される。

ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピ

ル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

ハロゲン置換低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロ  
5 プロポキシ、ノナフルオロブトキシ、ウンデカフルオロペンチルオキシ、トリデカフルオロヘキシルオキシ基等を例示できる。

低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、  
10 イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基としては、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメ  
15 チル、ジプロポキシホスホリルメチル、ジイソプロポキシホスホリルメチル、ジブトキシホスホリルメチル、ジペンチルオキシホスホリルメチル、ジヘキシルオキシホスホリルメチル、2-（ジメトキシホスホリル）エチル、2-（ジエトキシホスホリル）エチル、3-（ジエトキシ  
20 シホスホリル）プロピル基等を例示できる。

ナフチル基には、1-ナフチル、2-ナフチル基が含まれる。

低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

5 低級アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン基等を例示できる。

ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、6-クロロ-2-ピリジル、5-クロロ-2-ピリジル、4-クロロ-2-ピリジル、3-クロロ-2-ピリジル、10 6-クロロ-3-ピリジル、5-クロロ-3-ピリジル、4-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジル、3-クロロ-4-ピリジル、6-フルオロ-3-ピリジル、6-ブロモ-3-ピリジル、6-ヨード-3-ピリジル基等を例示できる。

15 ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基としては、フェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、4-ヨードフェノキシ基等を例示できる。

20 チェニル基には、2-チェニル及び3-チェニル基が包含され、またフリル基には、2-フリル及び3-フリル基が包含される。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル基等を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

フェニル低級アルコキシ基としては、ベンジロキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ基等を例示できる。

低級アルカノイルオキシ基としては、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基又はヒドロキシル基を有することのある低級アルキル基としては、上記無置換の低級アルキル基に加えて、2-チエニルメチル、3-チエニル

- メチル、 1 - ( 2 - チエニル ) エチル、 1 - ( 3 - チエ  
ニル ) エチル、 2 - ( 2 - チエニル ) エチル、 2 - ( 3  
- チエニル ) エチル、 3 - ( 2 - チエニル ) プロピル、  
4 - ( 2 - チエニル ) ブチル、 5 - ( 2 - チエニル ) ペ  
5 ンチル、 6 - ( 2 - チエニル ) ヘキシル、 メトキシメチ  
ル、 エトキシメチル、 プロポキシメチル、 ブトキシメチ  
ル、 ペンチルオキシメチル、 ヘキシルオキシメチル、 1  
- メトキシエチル、 2 - メトキシエチル、 3 - メトキシ  
プロピル、 4 - メトキシブチル、 5 - メトキシペンチル、  
10 6 - メトキシヘキシル、 ヒドロキシメチル、 1 - ヒドロ  
キシエチル、 2 - ヒドロキシエチル、 1 - ヒドロキシブ  
ロピル、 2 - ヒドロキシプロピル、 3 - ヒドロキシプロ  
ピル、 3 - ヒドロキシブチル、 4 - ヒドロキシペンチル、  
5 - ヒドロキシヘキシル、 メチルチオメチル、 エチルチ  
15 オメチル、 プロピルチオメチル、 ブチルチオメチル、 ペ  
ンチルチオメチル、 ヘキシルチオメチル、 2 - メチルチ  
オエチル、 3 - メチルチオプロピル、 4 - メチルチオブ  
チル、 5 - メチルチオペンチル、 6 - メチルチオヘキシ  
ル、 ホルミル、 ホルミルメチル、 アセチル、 2 - ホルミ  
20 ルエチル、 2 - オキソプロピル、 プロピオニル、 3 - ホ  
ルミルプロピル、 3 - オキソブチル、 2 - オキソブチル、  
ブチリル、 4 - ホルミルブチル、 4 - オキソペンチル、

3-オキソペンチル、2-オキソペンチル、バレリル、  
5-ホルミルペンチル、5-オキソヘキシル、4-オキ  
ソヘキシル、3-オキソヘキシル、2-オキソヘキシル、  
ヘキサノイル基等を例示できる。

- 5 置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フ  
ェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3  
個を有することのあるフェニル基としては、フェニル、  
2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチル  
フェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、  
10 4-ブチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ペ  
ンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメ  
チルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2, 5-ジ  
メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4-  
ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-メ  
15 トキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシ  
フェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェ  
ニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェ  
ニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 3-ジメトキシ  
シフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 5-ジ  
20 メトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3,  
4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、  
3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-クロロフェニ

ル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、4-(フェニルチオ)フェニル、3-(フェニルチオ)フェニル、2-(フェニルチオ)フェニル基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基としては、次の各基を例示できる。

即ち、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチロキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、

- 2, 5-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 3, 4-トリメトキシフェニル、2, 3, 5-トリメトキシフェニル、2, 3, 6-トリメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリエトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ペンタフルオロエチルフェニル、4-ヘプタフルオロプロピルフェニル、4-ノナフルオロブチルフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-プロポキシカルボニルフェニル、4

- ーブトキシカルボニルフェニル、4-ペンチルオキシカルボニルフェニル、4-ヘキシルオキシカルボニルフェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、3-
- 5 ー(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジメトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジイソプロポキシホスホリルメチル)フェニル、3, 5-ジメトキシ-
- 10 4-エトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-プロポキシフェニル、4-ブトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ペンチルオキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヘキシルオキシフェニル、2, 3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2,
- 15 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 6-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3, 5-ジエトキシ-4-ヒドロキシフェニル、
- 20 ル、3, 5-ジプロポキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジエトキシフェニル、3,

5-ジメトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル、4-アセトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-プロピオニルオキシフェニル、2-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル、4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル、3, 5-ジクロロ-4-エトキシフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、4-ペンタフルオロエトキシフェニル、4-ヘプタフルオロプロポキシフェニル、4-ノナフルオロブトキシフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルオキシフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルオキシフェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメトキシ)フェニル基等を例示できる。

20 置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基としては、フェニル、4-(フェニルチオ)フェニル、3-(フェニルチオ)フェニル、2-(フェニル

チオ) フェニル基等を例示できる。

置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基としては、2-クロロベンゾイル、  
5 3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、2-ブロモベンゾイル、2-ヨードベンゾイル、2, 4-ジクロロベンゾイル、3, 4-ジクロロベンゾイル、2, 5-ジクロロベンゾイル、2, 6-ジクロロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2, 15 3-ジメトキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイル、3, 5-ジメトキシベンゾイル、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル、2-エトキシベンゾイル、2-プロポキシベンゾイル、2-ブトキシベンゾイル、2-ペンチルオキシベンゾイル、2-ヘキシルオキシベンゾイル基等を例示できる。  
20

上記一般式(1)で表わされる本発明のピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体は、強い鎮痛作用を有してお

り、鎮痛剤として例えば術後疼痛、偏頭痛、痛風、癌性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛等の痛みの症状緩和に有用である。しかも該誘導体は、従来の鎮痛剤にありがちな副作用もなく、幻覚や錯乱等をもたらしたり、耽溺性や習慣性を起こしたりする虞もない。

上記鎮痛剤として好ましい本発明ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体は、特に前記一般式(1)中、Qがカルボニル基で、nが0である化合物、Qがカルボニル基で、nが1であり且つR<sup>1</sup>が低級アルキル基又はフェニル基、R<sup>2</sup>が置換基として低級アルコキシ基及びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>がそれぞれ水素原子及びAが単結合を示す化合物、並びにQがスルホニル基でnが0であり且つR<sup>1</sup>が低級アルキル基、R<sup>2</sup>がハロゲン原子の1～3個を有することのあるフェニル基、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>がそれぞれ水素原子及びAが単結合を示す化合物から選ばれる。

之等好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の内でも特に以下のものはより好適である。

(1) R<sup>1</sup>が置換基として低級アルキルチオ基を有することのある低級アルキル基又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基で、R<sup>2</sup>が置換基と

して低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基で、 $R^3$  が水素原子又はフェニル基で、 $R^4$  が水素原子、ハロゲン原子又はフェニル基で、 $R^5$  が水素原子で、 $R^6$  が水素原子又は置換基としてハロゲン置換低級アルキル基を有するベンゾイル基で、Qがカルボニル基で、Aが単結合である化合物、

(2)  $R^3$ 、 $R^4$  及び $R^6$  がそれぞれ水素原子で、nが0であって、 $R^1$  がn-ブチル基で且つ $R^2$  が低級アルコキシ基の2～3個を有するフェニル基又はハロゲン置換低級アルキル基の1～2個を有するフェニル基であるか、或は $R^1$  がフェニル基で且つ $R^2$  が低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である化合物、及び

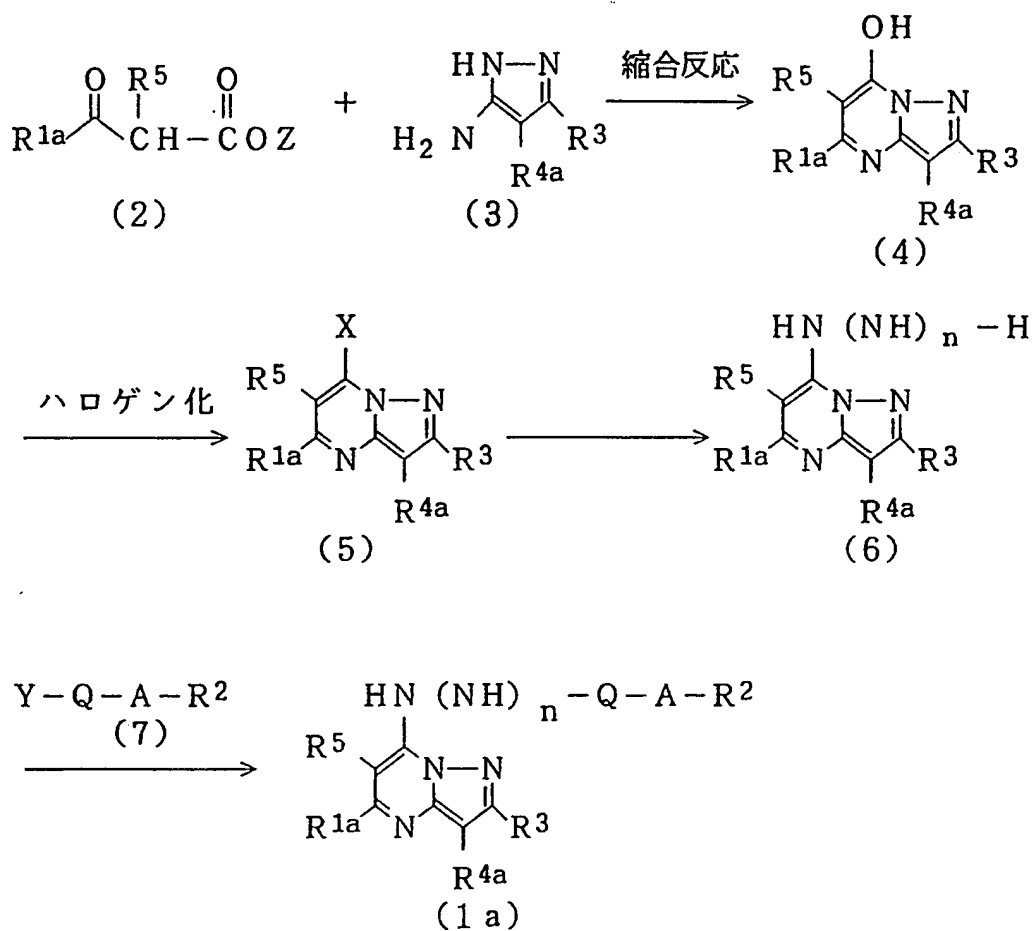
(3)  $R^2$  が2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基又は2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物。

最も好ましい本発明ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の具体例としては、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5

- a ) ピリミジンを例示できる。

上記一般式 (1) で表わされる本発明誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を以下に反応工程式を挙げて説明する。

〔反応工程式-1〕



20 〔式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $n$ 、 $\text{Q}$ 及び $\text{A}$ は前記に同じ。

$\text{R}^{1a}$ は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を有することのある低級

アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、  
低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低  
級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から  
5 選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を  
示し、また $R^{1'}$ は $R^5$ と互いに結合して低級アルキレン  
基を形成してもよく、 $R^{4'}$ は水素原子、低級アルキル基、  
低級アルコシカルボニル基、フェニル低級アルキル基  
又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフ  
ェニル基を、X及びYはそれぞれハロゲン原子を、Zは  
10 低級アルキル基を、それぞれ示す。]

上記反応工程式-1において、化合物(2)と化合物  
(3)との縮合反応は、適当な不活性溶媒中、室温～溶  
媒の沸点範囲の温度条件下で実施される。ここで用いら  
れる不活性溶媒としては、酢酸、エタノール、ベンゼン、  
15 トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン(THF)等  
を例示できる。化合物(2)と化合物(3)との使用割  
合は、一般にほぼ等モル量程度とするのがよく、反応は  
約2～5時間を要して完了し、かくして所望の化合物  
(4)を収得できる。

20 上記に引続く化合物(4)のハロゲン化反応は、適当  
な脱酸剤、例えばN,N-ジメチルアニリン、N,N-  
ジエチルアニリン、トリエチルアミン等の存在下に、適

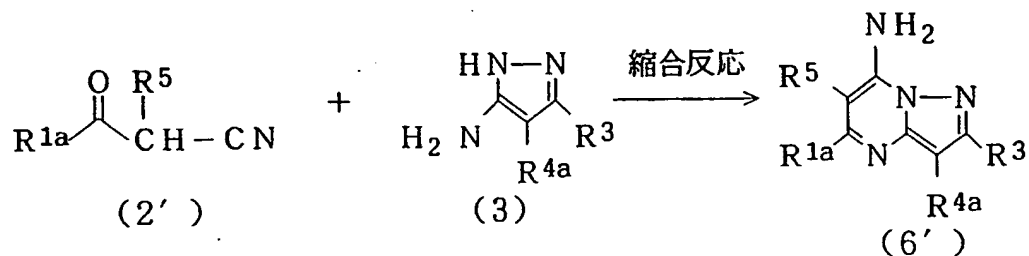
当なハロゲン化剤、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等を用いて実施される。上記ハロゲン化剤は溶媒をも兼ねるので、該反応には特に溶媒を用いる必要はないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の他の不活性溶媒を用いることもできる。上記脱酸剤の使用量は、  
5 通常化合物（４）に対して１～１０倍量程度とするのがよく、反応は室温～１５０℃程度の温度条件下に約  
０．５～１２時間を要して実施される。

上記反応により得られるハロゲン化物（５）は、これを  
10 アンモニア水又はヒドラジンで処理することにより化合物（６）に変換できる。この処理は、特に溶媒を必要とせず、通常化合物（５）を過剰量のアンモニア水と共に約１００～１５０℃で１～１２時間程度加熱するか、又は、化合物（５）を過剰量のヒドラジンと共に約０℃  
15 ～室温下で５～３０時間程度処理することにより実施できる。

かくして得られる化合物（６）は、次いでこれを酸ハロゲン化物（７）と反応させることにより、本発明化合物（１）に変換できる。この反応は、適当な溶媒中、脱  
20 酸剤の存在下を実施できる。ここで溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジメトキ

- シエタン、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン等の鎖状乃至環状エーテル類、アセトン、エチルメチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素等を例示できる。また
- 5 脱酸剤としては、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-メチルアミノピリジン等の第3級アミン類を好ましく例示できる。
- 10 上記反応における化合物 (6) に対する酸ハロゲン化物 (7) 及び脱酸剤の使用量は、特に限定的ではないが、通常酸ハロゲン化物は等モル量程度、脱酸剤は等モル量～過剰モル量程度とするのがよく、反応は室温～溶媒の還流温度の条件下に約0.5～20時間程度で終了する。
- 15 尚、上記化合物 (6) のうち、nが0である化合物 (6') は、下記反応工程式-1' に記載の方法によっても製造することができる。

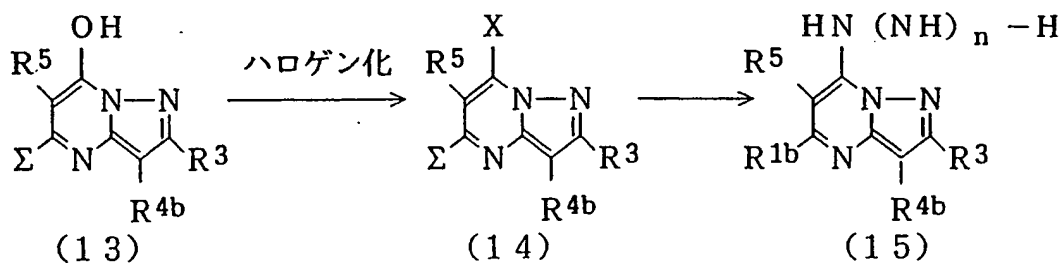
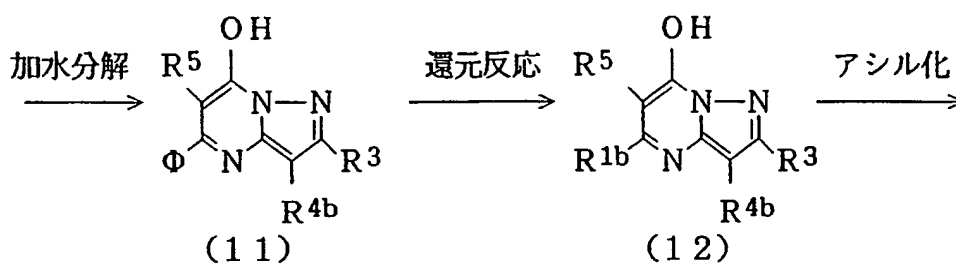
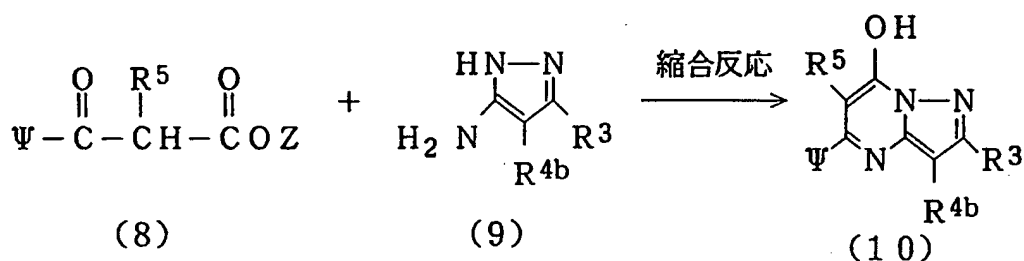
[反応工程式-1']

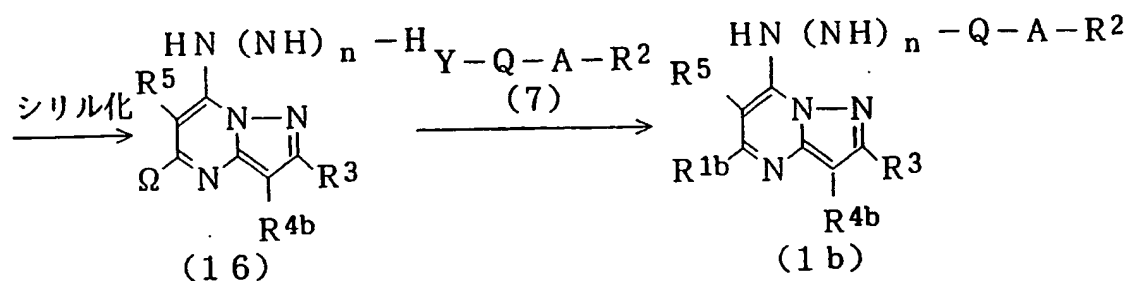


〔式中、 $R^{1a}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 及び $R^5$ は前記に同じ。〕

上記において、ニトリル誘導体(2')と化合物(3)との縮合反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸、エタノール等の不活性溶媒中、室温～還流温度の条件下にて2～10時間程度を要して行なわれる。尚、両化合物の使用割合は、ほぼ当モル量程度とするのが一般的である。

〔反応工程式-2〕





- 〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、X、Y、A、Q、Z及びnは前記に同じ。 $\Psi$ は保護されたオキソ基を有する低級アルキル基を、 $\Phi$ はオキソ基を有する低級アルキル基を、 $\Sigma$ はアシルオキシ基を有する低級アルキル基を、 $\Omega$ はトリ低級アルキルシリルオキシ基を有する低級アルキル基を、 $R^{1b}$ はヒドロキシ低級アルキル基を、 $R^{4b}$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基を、それぞれ示す。〕

上記反応工程式-2における化合物(8)と化合物(9)との縮合反応は、前記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様にして実施できる。

- 尚、化合物(8)において、 $\Psi$ で定義される保護されたオキソ基を有する低級アルキル基としては、例えばジメチルアセタール、メチルエチルアセタール、ジエチル

アセタール、ジプロピルアセタール、ジブチルアセタール、ジペンチルアセタール、ジヘキシルアセタール等のジ低級アルキルアセタールの残基を、保護されたオキソ基として有する低級アルキル基や、エチレンアセタール、  
5 トリメチレンアセタール、テトラメチレンアセタール等の環状アセタールの残基を、同保護されたオキソ基として有する低級アルキル基を例示することができる。

次に、上記反応工程式-2に従う化合物(10)の加水分解反応は、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を用いて実施できる。上記有機酸の内  
10 で、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸は溶媒をも兼ねるので、之等を用いる場合は特に他の溶媒を用いる必要はないが、之等を用いる場合でも、他の有機酸を用いる場合と同様に、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の他の適当な不活性溶媒を用いることができる。反応は  
15 室温～溶媒の還流温度付近にて、10～80時間程度を要して実施でき、かくして化合物(11)を収得できる。

尚、上記化合物(11)において、 $\Phi$ で定義されるオキソ基を有する低級アルキル基としては、対応する $\Psi$ で  
20 定義される「保護されたオキソ基を有する低級アルキル基」の有する保護基を脱離させたもの、例えばホルミル、ホルミルメチル、アセチル、2-ホルミルエチル、2-

オキソプロピル、プロピオニル、3-ホルミルプロピル、  
3-オキソブチル、2-オキソブチル、ブチリル、4-  
ホルミルブチル、4-オキソペンチル、3-オキソペン  
チル、2-オキソペンチル、バレリル、5-ホルミルペ  
ンチル、5-オキソヘキシル、4-オキソヘキシル、3  
-オキソヘキシル、2-オキソヘキシル、ヘキサノイル  
基等を例示することができる。

上記に引続く化合物(11)の還元反応は、不活性溶  
媒中、適当な還元剤を用いて実施できる。還元剤として  
は、例えば水素化硼素ナトリウム、水素化硼素カリウム、  
水素化硼素リチウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水  
素化トリエチル硼素ナトリウム等の水素化硼素化合物や、  
水素化リチウムアルミニウム、水素化トリブトキシアル  
ミノリチウム等のリチウムアルミニウム水素化物等を例  
示することができる。また、不活性溶媒としては、還元  
剤として水素化硼素化合物を用いる場合は、メタノール、  
エタノール等のアルコール系溶媒や該アルコール系溶媒  
とジクロロメタン、ジエチルエーテル等との混合溶媒を  
使用するのが好ましく、還元剤としてリチウムアルミニ  
ウム水素化物を用いる場合は、ジエチルエーテル、  
THF等のエーテル類を用いるのが好ましい。上記還元  
剤の使用量は、化合物(11)に対して少なくとも等モ

ル量程度とするのがよい。反応は、0℃～室温付近の温度下に約30分～3時間程度を要して行ない得る。

かくして得られる化合物(12)のアシル化反応は、無溶媒又はピリジン、ルチジン、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド(DMA)等の不活性溶媒中、アシル化剤を用いて実施できる。アシル化剤としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサン酸、無水ヘプタン酸等の酸無水物を使用できる。之等は通常化合物(12)に対して1～10倍当量で利用できる。反応条件は、化合物(12)の7位のヒドロキシル基がアシル化されないように、0℃～室温付近の温度及び約30分～2時間程度の時間から適宜選択するのが好ましい。

上記で得られる化合物(13)のハロゲン化反応は、反応工程式-1における化合物(4)のハロゲン化反応と同様にして実施することができる。

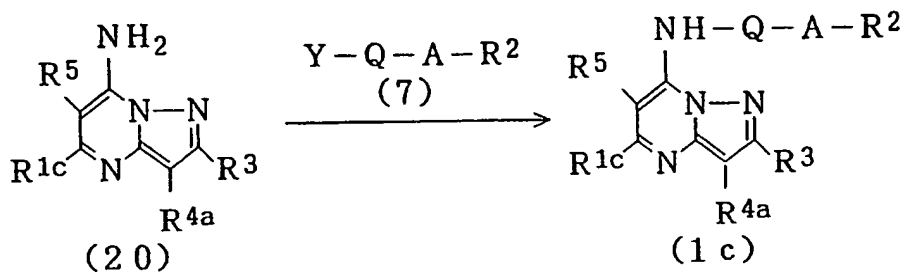
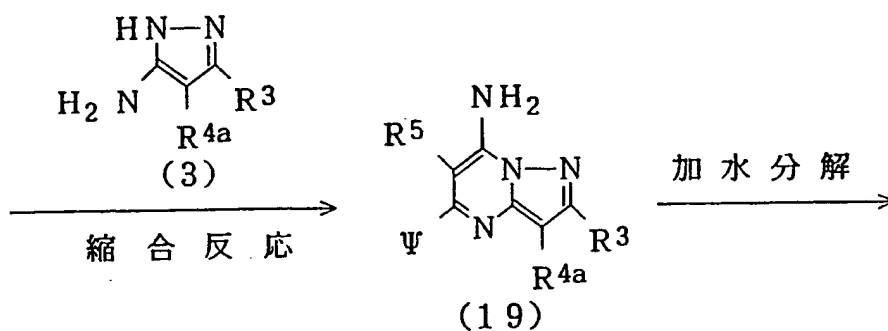
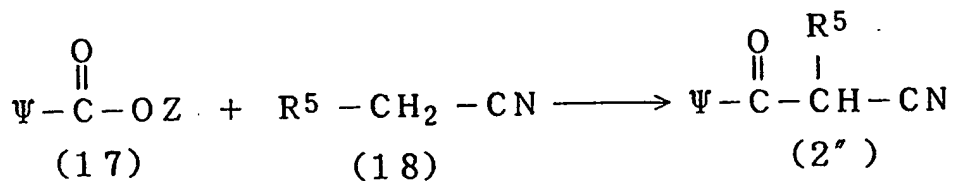
また、得られる化合物(14)の化合物(15)への変換反応も、反応工程式-1における化合物(5)の化合物(6)への変換反応と同様の条件下に実施できる。尚、上記反応により、化合物(14)においてΣで定義されるアシルオキシ基を有する低級アルキル基は、加水

分解されてヒドロキシ低級アルキル基に変換される。

上記で得られる化合物（15）のシリル化反応は、例えばTHF、ジクロロメタン等の適当な不活性溶媒中、脱酸剤の存在下に、ハロゲン化トリアルキルシランを用いて実施できる。脱酸剤としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアミノピリジン等を例示できる。またハロゲン化トリアルキルシランとしては、例えば塩化トリメチルシラン、塩化トリエチルシラン、塩化トリプロピルシラン、塩化トリブチルシラン、塩化ブチルジエチルシラン等を例示できる。之等は一般に化合物（15）に対して約等モル量～過剰モル量用いることができ、反応は室温付近の温度条件下に5～30時間程度で完結する。

最後に、上記で得られる化合物（16）を酸ハロゲン化物（7）と反応させることにより、所望の本発明化合物（1b）を収得できる。該反応も、反応工程式-1における酸ハロゲン化物（7）を用いた反応と同様に行ない得る。尚、化合物（16）の5位の置換基 $\Omega$ は、この反応中及びその後の加水分解処理により、対応するR<sup>1b</sup>基（ヒドロキシ低級アルキル基）に容易に変換できる。

〔反応工程式－３〕



- 15 〔式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{A}$ 、 $n$ 及び $\Psi$ は前記に同じ。 $\text{R}^{1c}$ はオキシ基を有する低級アルキル基を示す。〕

上記反応工程式－３において、化合物（１７）とニトリル誘導体（１８）との反応は、DMF、DMA、ジメチルスルホキシド（DMSO）等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下を実施  
20 できる。上記ニトリル誘導体（１８）及び塩基の使用量

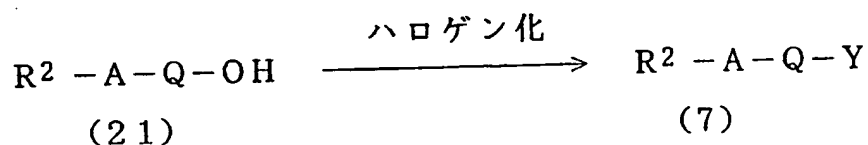
は、通常化合物（１７）に対してそれぞれ１～過剰当量とされるのがよく、反応は０℃～室温付近の温度条件下に２～１０時間を要して行なわれる。

次に、化合物（２'）と化合物（３）との縮合反応は、  
 5 反応工程式－１'における反応と同様にして実施できる。

また、化合物（１９）の加水分解反応は、反応工程式－２における同反応と同様にして実施できる。

更に、化合物（２０）と化合物（７）との反応は、反応工程式－１におけるそれと同様にして実施できる。

〔反応工程式－４〕

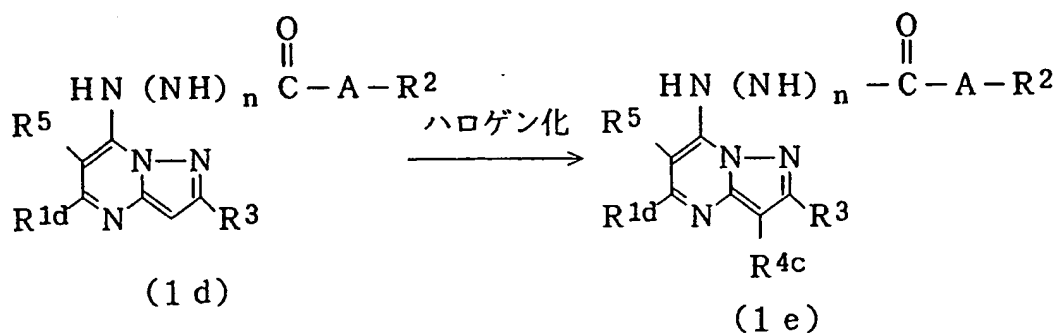


〔式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{Q}$ 及び $\text{Y}$ は前記に同じ。〕

上記反応工程式－４に示すように、前記反応工程式－１、－２及び－３において用いられる酸ハロゲン化物（７）は、化合物（２１）をハロゲン化することにより得ることができる。該ハロゲン化反応は、通常よく行なわれている方法に従うことができ、その例としては、例えば化合物（２１）を無溶媒又はクロロホルム、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中で、塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化剤と反応させる方法を例示できる。

この方法において、ハロゲン化剤は過剰量用いられるのが一般的であり、反応は通常室温～150℃程度の温度下に約0.5～5時間を要して行ない得る。

〔反応工程式－5〕



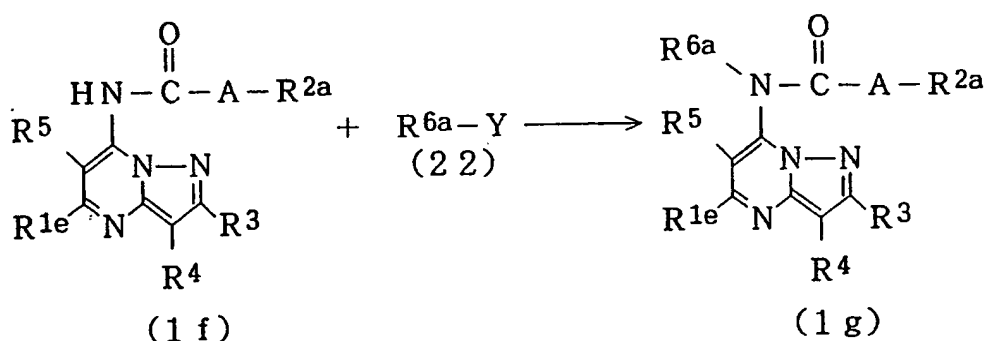
〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、A及びnは前記に同じ。

$R^{1d}$ は、水素原子、置換基として低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を示し、また $R^{1d}$ と $R^5$ とは互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 $R^{4c}$ はハロゲン原子を示す。〕

反応工程式－5に示す化合物(1d)のハロゲン化反応は、ベンゼン、四塩化炭素、クロロホルム等の不活性溶媒中、N－ブロモコハク酸イミド(NBS)、N－クロロコハク酸イミド(NCS)等のハロゲン化剤を用い

て実施できる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (1 d) に対して 1 当量～少過剰量とするのが一般的であり、反応は室温～溶媒の還流温度程度の温度条件下に、約 0.5～5 時間を要して行ない得る。

〔反応工程式－6〕



〔式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  及び  $\text{Y}$  は前記に同じ。 $\text{R}^{1e}$  は、水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はオキソ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の 1～3 個を有することのあるフェニル基を示し、また  $\text{R}^{1e}$  と  $\text{R}^5$  とは互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 $\text{R}^{2a}$  はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることがあるピリジル基、ハロゲン原子で置換され

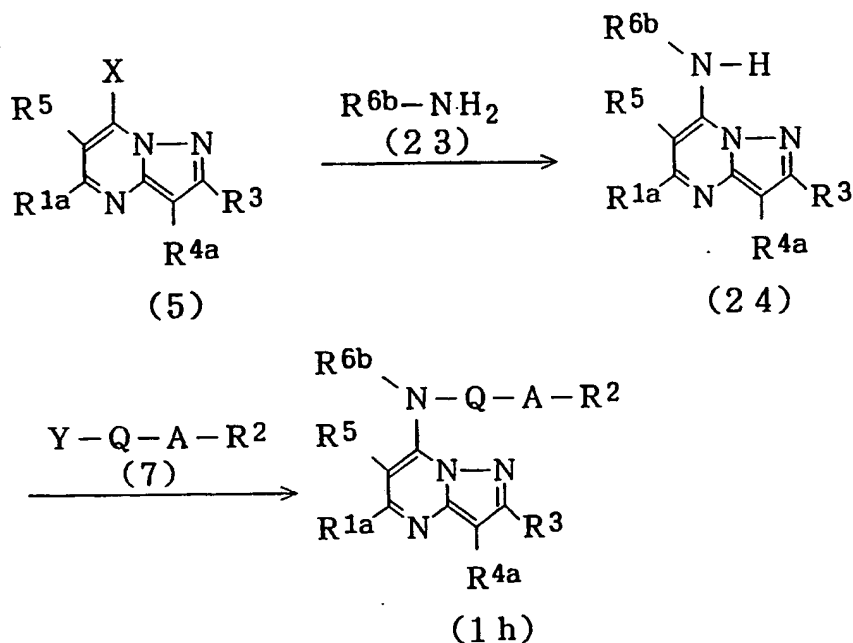
ることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 $R^{6a}$ はフェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示す。]

反応工程式-6において、化合物(1g)は、化合物(1f)を不活性溶媒中、塩基の存在下に化合物(22)と反応させることにより得ることができる。ここで、 $R^{6a}$ がフェニル低級アルキル基の場合は、上記不活性溶媒としては、DMF、DMA、DMSO等を、また塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。一方、 $R^{6a}$ が置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基の場合は、上記不活性溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等を、塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジメチ

ルアニリン等をそれぞれ例示できる。化合物(22)の使用量は、1～少過剰当量とするのが一般的で、また塩基の使用量は、1～過剰当量とするのが好ましい。反応は0℃～室温程度の温度条件下に、3～30時間を要し

5 て行なわれる。

〔反応工程式-7〕



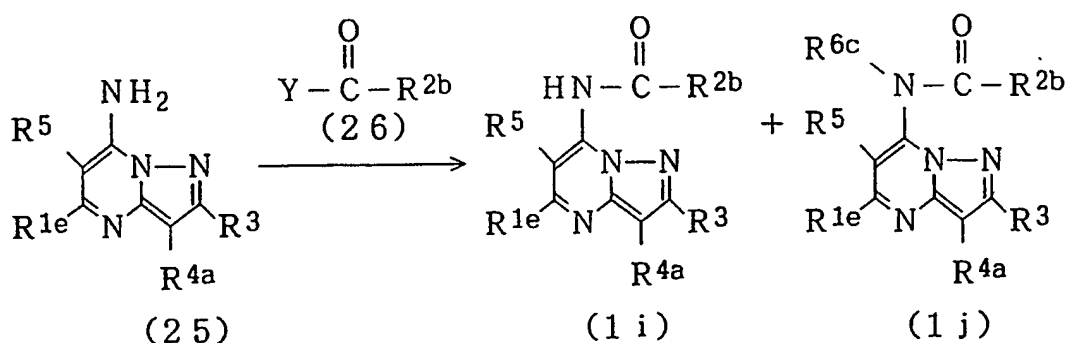
〔式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、X、Y、Q及びAは前記に同じ。R<sup>6b</sup>は低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。〕

反応工程式-7における化合物(5)と化合物(23)との反応は、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等

の脱酸剤の存在下に、還流温度程度の温度条件で1～5時間程度を要して実施される。

得られる化合物(24)と化合物(7)との反応は、  
反応工程式-1に示した対応する反応と同様にして行な  
5 うことができ、かくして化合物(1h)を収得できる。

〔反応工程式-8〕



〔式中、 $\text{R}^{1e}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^5$  及び Y は前記に同じ。  
 $\text{R}^{2b}$  は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及  
15 びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3  
個を有するフェニル基を、 $\text{R}^{6c}$  は置換基として低級アル  
コキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原  
子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示  
す。〕

20 反応工程式-8において、化合物(25)と化合物  
(26)との反応は、反応工程式-1に示した化合物  
(6)と化合物(7)との反応と同様にして実施できる。

この際、主生成物（1 i）と共に、副生成物（1 j）が得られる。

本発明化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

上記それぞれの工程により得られる目的化合物は、通常の分離、精製手段により容易に単離することができる。該単離手段としては、一般に慣用される各種の手段のいずれをも採用することができ、その例としては、例えば、吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

尚、本発明の一般式（1）で表わされる化合物中、Aがアルケニレン基である化合物及びR<sup>1</sup>が低級アルケニル基である化合物の一部は、シス、トランス異性体構造をとることができる、本発明は当然に之等の両者を包含する。

また、本発明の一般式（1）で表わされる化合物中の一部の化合物は、炭素原子を不斉中心とした光学異性体が存在し、本発明はかかる光学活性体及びラセミ体の両

者を包含する。

本発明化合物は、通常適当な無毒性製剤担体を用いて一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用され、本発明はかかる医薬製剤組成物、殊に鎮痛剤をも提供するものである。

5

本発明医薬製剤に利用される上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

10

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。

15

錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル

20

ピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

- 5      カプセル剤は、常法に従い通常本発明の有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、  
10      エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合  
15      等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

更に、本発明薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存  
20      剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形す

るに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

5 本発明薬剤中に含有されるべき一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1~70重量%程度含有されるものとするのがよい。

10 上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

15 上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5~20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

#### 20 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造のための原料化合物の製造例を参考例として挙

げ、次いで本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

参考例 1

7-アミノ-5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピ  
リミジンの製造

5 工程（1）

3-アミノピラゾール 100 g と 3-オキソヘプタン  
酸メチルエステル 190 g のトルエン 120 ml 溶液を  
100℃で3時間加熱還流した。冷後、トルエンを減圧  
留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶  
10 を濾取し、ジエチルエーテル及びアセトニトリルで順次  
洗浄して、5-n-ブチル-7-ヒドロキシピラゾロ  
〔1, 5-a〕ピリミジンの無色結晶 184 g を得た。

工程（2）

上記工程（1）で得られた結晶 40 g のトルエン  
15 400 ml 懸濁液に、オキシ塩化リン 80 ml 及びトリ  
エチルアミン 44 ml を加え、4時間加熱還流した。反  
応終了後、減圧濃縮し、残渣を氷水中に注ぎ、混合物を  
酢酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層  
を集めた。これを飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ  
20 ウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：n  
-ヘキサン＝1：9）で精製して、5-n-ブチル-7

ークロロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの淡黄色油状物 41 g を得た。

### 工程 (3)

上記工程 (2) で得られた化合物 21 g と 25 % アンモニア水 100 ml とをステンレス密閉管中に封入し、  
110℃で12時間加熱した。冷後、析出した結晶を濾取し、水洗後、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、7-アミノ-5-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの無色結晶 18.4 g (融点: 124 ~ 126℃) を得た。

上記と同様にして、下記各化合物を製造した。

- (1) 7-アミノ-5-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン (融点: 175 ~ 177℃、再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)
- 15 (2) 7-アミノ-5-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン (融点: 138 ~ 140℃、再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)
- (3) 7-アミノ-5-シクロプロピルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン (融点: 206 ~ 209℃、再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン)
- 20 (4) 7-アミノ-5-n-ペンチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン (融点: 125 ~ 126℃、再結晶溶媒

: 酢酸エチル - n - ヘキサン)

(5) 7 - アミノ - 5 - フェニルピラゾロ [ 1, 5 - a ]  
ピリミジン (融点 : 207 ~ 209 °C、再結晶溶媒 : 酢  
酸エチル - n - ヘキサン)

5 (6) 7 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾ  
ロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン (融点 : 194 ~ 196 °C、  
再結晶溶媒 : エタノール - n - ヘキサン)

(7) 7 - アミノ - 5 - (2 - チエニル) ピラゾロ [ 1,  
5 - a ] ピリミジン (融点 : 227 ~ 229 °C、再結晶  
10 溶媒 : エタノール - n - ヘキサン)

(8) 7 - アミノ - 5 - (3 - チエニル) ピラゾロ [ 1,  
5 - a ] ピリミジン (融点 : 203 ~ 205 °C、再結晶  
溶媒 : エタノール - n - ヘキサン)

(9) 7 - アミノ - 5 - メチルピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピ  
15 リミジン (融点 : 220 ~ 222 °C、再結晶溶媒 : クロ  
ロホルム - n - ヘキサン)

(10) 7 - アミノ - 5 - n - ブチル - 2 - メチルピラゾロ  
[ 1, 5 - a ] ピリミジン (融点 : 176 ~ 178 °C、  
再結晶溶媒 : クロロホルム - n - ヘキサン)

20 (11) 7 - アミノ - 5 - (2, 4 - ジメチルフェニル) ピ  
ラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン (融点 : 168 ~  
170 °C、再結晶溶媒 : クロロホルム - n - ヘキサン)

- (12) 7-アミノ-5-(3, 5-ジメチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (融点: 180 ~ 182 °C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)
- 5 (13) 7-アミノ-5-(2-メトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (融点: 201 ~ 203 °C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)
- (14) 7-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (融点: 195 ~ 197 °C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)
- 10 (15) 7-アミノ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (融点: 198 ~ 200 °C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)
- (16) 7-アミノ-5-(2-クロロフェニル)ピラゾロ
- 15 [1, 5-a]ピリミジン (融点: 208 ~ 210 °C、再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン)
- (17) 7-アミノ-5-(2-フリル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (融点: 204 ~ 206 °C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)
- 20 (18) 7-アミノ-5-(3-フリル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (融点: 208 ~ 210 °C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

(19) 7-アミノ-5-(2-チエニルメチル)ピラゾロ  
[1, 5-a]ピリミジン (融点: 188~190℃、  
再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

5 (20) 7-アミノ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)  
ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (融点: 207~  
209℃、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

更に、上記と同様にして下記各化合物を製造した。

- (21) 7-アミノ-5-(3-ブテニル)ピラゾロ[1,  
5-a]ピリミジン
- 10 (22) 7-アミノ-5-エトキシメチルピラゾロ[1, 5  
-a]ピリミジン
- (23) 7-アミノ-5-(2-メチルフェニル)ピラゾロ  
[1, 5-a]ピリミジン
- (24) 7-アミノ-5-(3-メチルフェニル)ピラゾロ  
15 [1, 5-a]ピリミジン
- (25) 7-アミノ-5-(4-メチルフェニル)ピラゾロ  
[1, 5-a]ピリミジン
- (26) 7-アミノ-5-(3-クロロフェニル)ピラゾロ  
[1, 5-a]ピリミジン
- 20 (27) 7-アミノ-5-(4-クロロフェニル)ピラゾロ  
[1, 5-a]ピリミジン
- (28) 7-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

- (29) 7-アミノ-5-n-ブチル-3-エトキシカルボ  
ニル-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン  
(融点: 178~180℃、再結晶溶媒: 塩化メチレン  
-n-ヘキサン)
- 5 (30) 7-アミノ-2, 5-ジ-n-ブチル-3-メチル  
ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン (融点: 123~  
125℃、再結晶溶媒: ジエチルエーテル-n-ヘキサ  
ン)
- (31) 7-アミノ-5-n-ブチル-2-フェニルピラゾ  
10 ロ〔1, 5-a〕ピリミジン (融点: 206~208℃、  
再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)
- (32) 7-アミノ-3-ベンジル-5-n-ブチル-2-  
フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン (融点:  
106~108℃、再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘ  
15 キサン)
- (33) 7-アミノ-5-n-ブチル-2-フェニル-3-  
〔4-(フェニルチオ)フェニル〕ピラゾロ〔1, 5-  
a〕ピリミジン (融点: 139~141℃、再結晶溶媒  
: ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
- 20 (34) 7-アミノ-3, 5-ジ-n-ブチルピラゾロ〔1,  
5-a〕ピリミジン (融点: 58~60℃、再結晶溶媒  
: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

- (35) 7-アミノ-5-n-ブチル-3-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (融点: 113~115℃、再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)
- 5 (36) 7-アミノ-5-エチルチオメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (融点: 109~111℃、再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン)
- (37) 7-アミノ-5-(2-メチルチオエチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (融点: 77~79℃、再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)
- 10 (38) 7-アミノ-5-[4-(フェニルチオ)フェニル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (融点: 182~184℃、再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル)
- (39) 9-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピラゾロ [5, 1-b] キナゾリン (融点: 230~233℃、再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)
- 15 (40) 7-アミノ-2, 5-ジ-n-ブチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (融点: 105~107℃、再結晶溶媒: ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
- 20 参考例 2
- 5-n-ブチル-7-ヒドラジノピラゾロ [1, 5-a]  
ピリミジンの製造

参考例 1 の工程 (2) で得られた 5-n-ブチル-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン 21.0 g に、ヒドラジノー水和物 50 ml を室温でゆっくり滴下し、室温で 10 時間攪拌した。反応後、析出した結晶を  
5 濾取し、水洗後、クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 12.6 g を得た (融点 : 126 ~ 129 °C)。

また上記同様にして、7-ヒドラジノ-5-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンを製造した。

#### 10 参考例 3

##### 7-アミノ-5-(3-オキソブチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンの製造

60%水素化ナトリウム 2.3 g の DMF 10 ml 懸濁液中に、2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-プロピオン酸メチルエステル 5.0 g のアセトニトリル  
15 10 ml 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液を氷水中に入れ、飽和クエン酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液…n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)  
20 で精製して、油状の 2-メチル-β-オキソ-1,3-ジオキソラン-2-ペンタンニトリル 3.0 g を得た。

次に、上記で得られた化合物 3. 0 g と 3-アミノピラゾール 1. 4 g のトルエン 1. 6 ml 溶液を 115℃ で 10 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、更にクロロホルム－n－ヘキサンより再結晶して、7-アミノ－5－  
5 [2－（2－メチル－1, 3－ジオキサラン－2－イル）エチル]ピラゾロ〔1, 5－a〕ピリミジンの無色結晶 2. 1 g を得た。

10 次に、上記で得られた結晶 1. 0 g を酢酸－水（4：1）500 ml に溶解し、80℃で一晩攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残留する酢酸－水をベンゼンと共沸留去し、残渣をエタノール－n－ヘキサンより再結晶して、表記目的化合物の無色結晶 0. 7 g を得た。

15 融点：164～166℃、再結晶溶媒：エタノール－n－ヘキサン

#### 参考例 4

7-アミノ－5－n－ブチル－6－メチルピラゾロ〔1, 5－a〕ピリミジンの製造

20 3-アミノピラゾール 1. 8 g と、2-メチル－3-オキソヘプタンニトリル 3 g のトルエン 2. 5 ml 溶液を、115℃で3. 5 時間加熱した。トルエンを減圧留

去し、残渣を酢酸エチルで再結晶し、得られた結晶を更にジエチルエーテルで洗浄して、表記目的化合物の無色結晶 2.4 g を得た。

融点：153～155℃、再結晶溶媒：酢酸エチル

## 5 実施例 1

5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造

7-アミノ-5-n-ブチルピラゾロ[1, 5-a]  
10 ピリミジン 1.90 g 及びピリジン 20 ml を乾燥ジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下、これに 3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド 2.6 g の乾燥ジクロロメタン 10 ml 溶液をゆっくりと滴下し、室温で 10 時間攪拌した。反応混合液に 10% 炭酸水素  
15 ナトリウム水溶液 50 ml を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を集めて 10% 塩酸及び水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：  
20 テル-n-ヘキサン=1：2）で精製し、更にジエチルエーテル-n-ヘキサンで再結晶して、目的化合物の無色結晶 2.4 g を得た。得られた化合物の構造及び融点を第 1 表に示す。

## 実施例 2 ～ 実施例 4 6

実施例 1 と同様にして第 1 表に示す各化合物を得た。  
得られた各化合物の構造及び融点を第 1 表に併記する。  
尚、油状物については<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータを  
5 示す。

## 実施例 4 7 ～ 実施例 9 9

実施例 1 と同様にして第 2 表に示す各化合物を得た。  
得られた各化合物の構造及び融点を第 2 表に併記する。  
尚、油状物については<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータを  
10 示す。

## 実施例 1 0 0

5 - (3 - ヒドロキシブチル) - 7 - (3, 4, 5 - ト  
リメトキシベンゾイルアミノ) ピラゾロ [1, 5 - a]  
ピリミジンの製造

## 15 工程 (1)

3 - アミノピラゾール 0. 9 0 g と 2 - メチル - β -  
オキソー 1, 3 - ジオキソラン - 2 - ペンタン酸メチル  
エステル 1. 9 0 g のトルエン 2 m l 溶液を、115℃  
で 1 時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にジ  
エチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチ  
20 ルエーテルで洗浄して、7 - ヒドロキシ - 5 - [2 -  
(2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチ

ル] ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジンの無色結晶

1. 85 g を得た。

#### 工程 ( 2 )

上記で得られた結晶 2. 2 g を酢酸 - 水 ( 4 : 1 )

- 5 500 ml に溶解し、50℃で3日間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残留する酢酸 - 水をベンゼンと共沸させて留去し、残渣をエタノール - n - ヘキサンより再結晶して、7 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - オキソブチル )
- 10 ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジンの無色結晶 11. 0 g を得た。

#### 工程 ( 3 )

工程 ( 2 ) で得られた結晶 5. 7 g をメタノール

120 ml に溶かし、氷冷下水素化硼素ナトリウム

0. 53 g を加え、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、

- 15 希塩酸を滴下して酸性とし、クロロホルムで抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール - n - ヘ

キサンより再結晶して、7 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - ヒ

ドロキシブチル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジンの

- 20 無色結晶 4. 16 g を得た。

#### 工程 ( 4 )

工程 ( 3 ) で得られた結晶 4. 16 g を無水酢酸 40

m l 及びピリジン 40 m l に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、5-(3-アセトキシブチル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの無色結晶 4. 2 g を得た。

#### 工程 (5)

工程 (4) で得られた結晶 4. 2 g のトルエン 40 m l 懸濁液に、オキシ塩化リン 6. 4 m l 及びトリエチルアミン 3. 5 m l を加え、6 時間加熱還流した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を氷水中に注ぎ込み、この混合物を酢酸ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン = 4 : 1）で精製して、5-(3-アセトキシブチル)-7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの淡黄色油状物 4. 3 g を得た。

#### 工程 (6)

工程 (5) で得られた化合物 4. 3 g と 25% アンモニア水 50 m l とをステンレス製密閉管中に封入し、105℃で 14 時間加熱した。放冷後、析出した結晶を濾取し、水洗後、乾燥して、7-アミノ-5-(3-ヒ

ドロキシブチル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジンの  
淡黄色結晶 3. 2 g を得た。

#### 工程 ( 7 )

5 工程 ( 6 ) で得られた結晶 5 0 0 m g の T H F 5 m l  
溶液に、トリエチルアミン 4 0 0  $\mu$  l 及び塩化トリメチ  
ルシラン 6 8 0  $\mu$  l を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。  
反応終了後、飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出  
し、有機層を集めて、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣に n -  
10 ヘキサンを加え、析出した結晶を濾取して、7 - アミノ  
- 5 - ( 3 - トリメチルシリルオキシブチル ) ピラゾロ  
[ 1, 5 - a ] ピリミジンの無色結晶 5 2 0 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\delta$  : p p m ) [ C D C l <sub>3</sub> ]

0. 1 2 ( 9 H, s ), 1. 2 0 ( 3 H, d, J =  
15 5. 9 ), 1. 8 - 1. 9 ( 2 H, m ), 2. 6 -  
2. 9 ( 2 H, m ), 3. 8 - 3. 9 ( 1 H, m ),  
5. 6 1 ( 2 H, b r s ), 5. 9 9 ( 1 H, s ),  
6. 4 1 ( 1 H, d, J = 2. 0 ), 7. 9 9 ( 1 H,  
d, J = 2. 0 )

#### 20 工程 ( 8 )

工程 ( 7 ) で得られた結晶 5 2 0 m g のピリジン 5  
m l 溶液に、3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイルクロ

リド 650 mg の乾燥ジクロロメタン 5 ml 溶液をゆっくりと滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を集めて、1 N 塩酸で水層の pH が約 1 になるまで洗浄し、  
5 そのまま 2 時間放置した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン-*n*-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 480 mg を得た。得られた化合物の構造及び融点を第 2 表に示す。

10 実施例 101 及び実施例 102

実施例 100 と同様にして第 2 表に示す各化合物を得た。得られた各化合物の構造及び融点を第 2 表に併記する。

実施例 103

15 5-n-ブチル-3-クロロ-2-メチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造

5-n-ブチル-2-メチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]  
20 ピリミジン(実施例 53 の化合物) 0.78 g をクロロホルム 10 ml に溶かし、NCS 0.28 g を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、クロロ

ホルムで抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2）で精製し、更にエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 0.61 g を得た。

5 得られた化合物の構造及び融点を第 3 表に示す。

#### 実施例 104 ~ 実施例 106

実施例 103 と同様にして第 3 表に示す各化合物を得た。得られた各化合物の構造及び融点を第 3 表に併記する。

10

#### 実施例 107 ~ 実施例 128

実施例 1 と同様にして第 4 表に示す各化合物を得た。得られた各化合物の構造及び融点を第 4 表に併記する。

#### 実施例 129

15 5-n-ブチル-7-[N-メチル-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造

5-n-ブチル-7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン（参考例 1 の工程（2）で製造した化合物）

20 8.60 g、炭酸水素ナトリウム 3.44 g 及び 40% メチルアミン 3.18 g をエタノール 50 ml 中に加え、120℃で 2 時間加熱した。反応終了後、エタノールを

減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。  
有機層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2)で精製  
5 して、5-n-ブチル-7-メチルアミノピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンの結晶2.33gを得た。

得られた結晶及び3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル  
クロリドを用いて、実施例1と同様にして、目的化合物を得た。得られた化合物の構造及び融点を第5表に  
10 示す。

#### 実施例 1 3 0

実施例 1 2 9 と同様にして、第 5 表に示す化合物を得た。得られた化合物の構造及び融点を第 5 表に併記する。

#### 実施例 1 3 1

15 5-n-ブチル-7-[N, N-ビス(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]ピラゾロ〔1, 5-a〕  
ピリミジンの製造

実施例 1 で得られた化合物 1.92 g 及びトリエチルアミン 1.02 g をクロロホルム 10 ml に溶かし、これに 3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド  
20 1.28 g のクロロホルム 10 ml 溶液を室温で加え、混合液を室温で 10 時間攪拌した。反応後、有機層を希

塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶1.10gを得た。

得られた化合物の構造及び融点を第5表に併記する。

#### 実施例132

5-n-ブチル-7-[N,N-ビス(2-クロロベンゾイル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの

#### 10 製造

実施例23において、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの前出画分を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン）で精製し、更に再結晶を行なって、目的化合物の無色結晶を得た。得られた化合物の構造及び融点を第5表に併記する。

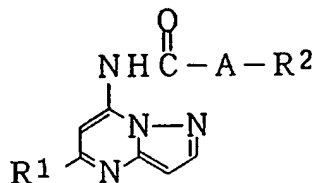
#### 実施例133及び134

実施例132と同様に、実施例32及び実施例52におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィーの前出画分より、第5表に示す各化合物を得た。得られた各化合物の構造及び融点を第5表に併記する。

また、実施例1におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィーの前出画分より、同様にして、実施例131の

化合物と同一化合物を得た。

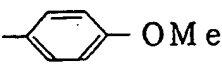
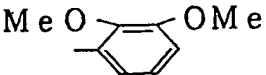
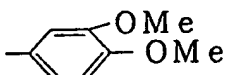
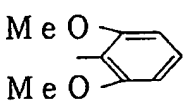
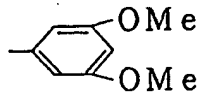
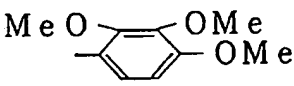
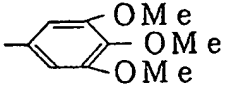
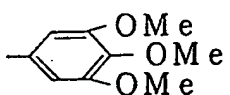

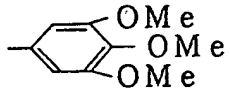
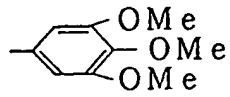
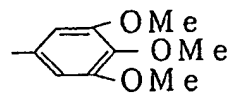
第 1 表



Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基、  
nBu: n-ブチル基、nPe: n-ペンチル基、Ph: フェニル基

実施 例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
1	nBu		単結合	127~129 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
2	nBu	Ph	単結合	83~85 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
3	nBu		単結合	102~104 (n-ヘキサン)
4	nBu		単結合	94~95 (n-ヘキサン)
5	nBu		単結合	83~84 (n-ヘキサン)
6	nBu		単結合	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.97(3H, t, J=7.3), 1.37(9H, s), 1.4-1.5(2H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8), 6.57(1H, d, J=2.3), 7.58(1H, d, J=8.7), 7.77(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.7), 8.03(1H, d, J=2.3), 10.0(1H, brs)
7	nBu		単結合	82~84 (n-ヘキサン)
8	nBu		単結合	49~51 (n-ヘキサン)

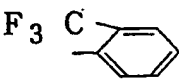
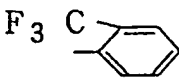
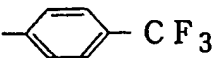
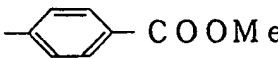
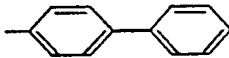
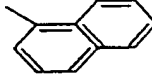
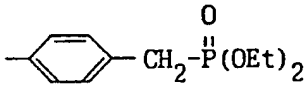
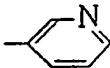
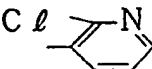
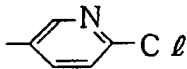
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
9	nBu		単結合	108~109 (n-ヘキサン)
10	nBu		単結合	129~132 (n-ヘキサン)
11	nBu		単結合	143~144 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
12	nBu		単結合	101~103 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
13	nBu		単結合	92~94 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
14	nBu		単結合	115~117 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
15	Et		単結合	141~143 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
16	nPr		単結合	119~121 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
17			単結合	198~201 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
18	nPe		単結合	116~118 (n-ヘキサン)
19	Ph		単結合	185~187 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

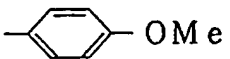

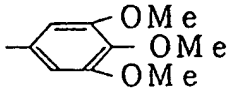
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
20	n Bu		単結合	100~102 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
21	n Bu		単結合	87~90 (n-ヘキサン)
22	n Bu		単結合	99~100 (n-ヘキサン)
23	n Bu		単結合	107~109 (ジエチルエーテル)
24	n Bu		単結合	81~82 (n-ヘキサン)
25	n Bu		単結合	92~94 (ジエチルエーテル)
26	n Bu		単結合	97~99 (n-ヘキサン)
27	n Bu		単結合	93~95 (n-ヘキサン)
28	n Bu		単結合	97~99 (n-ヘキサン)
29	n Bu		単結合	133~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
30	n Bu		単結合	143~145 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

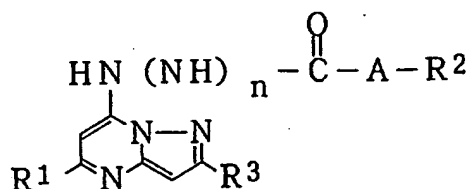
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
31	Et		単結合	125~127 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
32	nBu		単結合	84~87 (n-ヘキサン)
33	nBu		単結合	95~97 (n-ヘキサン)
34	nBu		単結合	122~123 (n-ヘキサン)
35	nBu		単結合	139~141 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
36	nBu		単結合	119~121 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
37	nBu		単結合	57~60 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
38	nBu		単結合	82~84 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
39	nBu		単結合	103~105 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
40	nBu		単結合	92~93 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
41	nBu	Ph	-CH <sub>2</sub> -	80~82 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

第 1 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
4 2	n B u		-CH <sub>2</sub> -	7 3 ~ 7 5 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
4 3	n B u	P h	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95(3H, t, J=7.3), 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8(2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8), 2.88(2H, t, J=7.5), 3.09(2H, t, J=7.5), 6.53 (1H, d, J=2.2), 7.2-7.3(5H, m), 7.60(1H, s), 7.95(1H, d, J=2.2), 9.23(1H, brs)
4 4	n B u	P h O -	-CH <sub>2</sub> -	1 0 8 ~ 1 0 9 (n-ヘキサン)
4 5	n B u		-CH <sub>2</sub> -	1 4 0 ~ 1 4 2 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
4 6	n B u		-CH=CH-	1 3 4 ~ 1 3 7 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

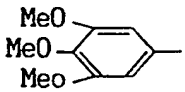
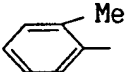
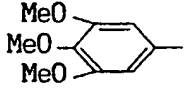

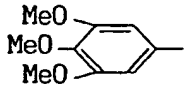
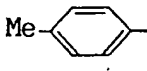
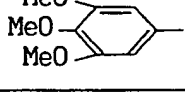
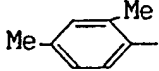
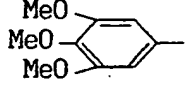
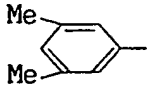
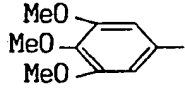
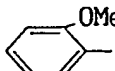
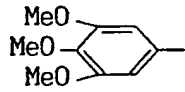

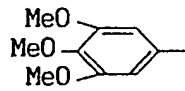
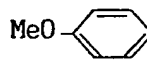
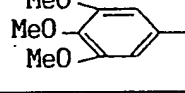
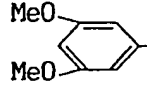
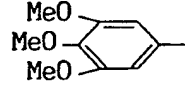
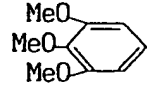
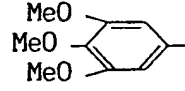
第 2 表



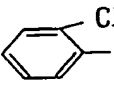
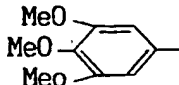
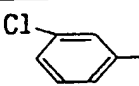
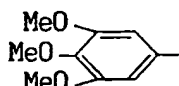
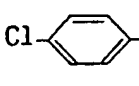
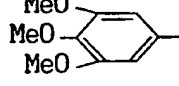
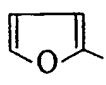
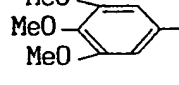
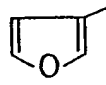
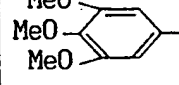
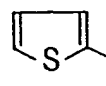
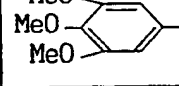

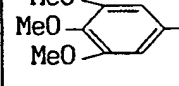
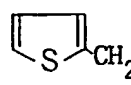
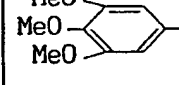
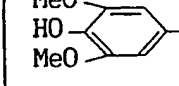
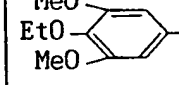
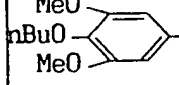
Me: メチル基、Et: エチル基、nPr: n-プロピル基、  
 nBu: n-ブチル基、tBu: t-ブチル基、nPe: n-ペンチル基、  
 Ph: フェニル基、Ac: アセチル基

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
47	nBu		H	単結合	0	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) 0.95(3H, t, J=7.4), 1.2-2.1 (14H, m), 2.4-2.6(1H, m), 2.81 (2H, t, J=7.8), 6.54(1H, d, J= 2.2), 7.62(1H, s), 8.00(1H, d, J=2.2), 9.29(1H, brs)
48	nBu		H	単結合	0	141~142 (エタノール-n-ヘキサン)
49			H	単結合	0	209~211 (塩化メチレン-酢酸エチル)
50			H	単結合	0	206~208 (塩化メチレン-酢酸エチル)
51	nBu		H	単結合	0	136~137 (エタノール-n-ヘキサン)
52	Me		H	単結合	0	173~175 (エタノール-n-ヘキサン)
53	nBu		Me	単結合	0	127~129 (エタノール-n-ヘキサン)
54	CH <sub>2</sub> =CH-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -		H	単結合	0	104~106 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

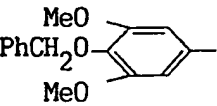
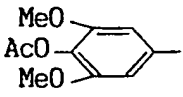
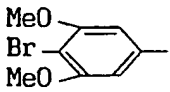
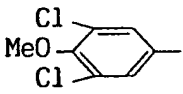
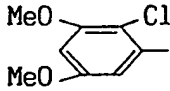
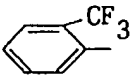
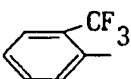

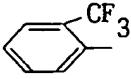
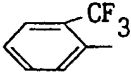
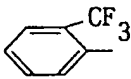

第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
55	Et-O-CH <sub>2</sub> -		H	単結合	0	138~140 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
56			H	単結合	0	163~165 (クロロホルム-酢酸エチル)
57			H	単結合	0	166~168 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
58			H	単結合	0	193~195 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
59			H	単結合	0	174~176 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
60			H	単結合	0	203~205 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
61			H	単結合	0	175~177 (塩化メチレン-酢酸エチル)
62			H	単結合	0	192~194 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
63			H	単結合	0	181~183 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
64			H	単結合	0	224~226 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
65			H	単結合	0	214~216 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)

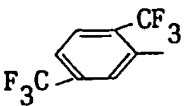
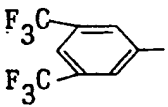
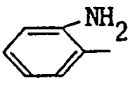
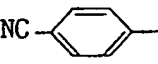
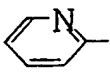

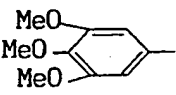
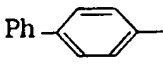
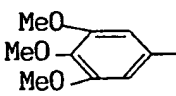
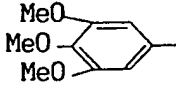
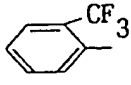
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
66			H	単結合	0	190~192 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
67			H	単結合	0	222~224 (クロロホルム-酢酸エチル)
68			H	単結合	0	193~195 (クロロホルム-酢酸エチル)
69			H	単結合	0	189~191 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
70			H	単結合	0	174~176 (塩化メチレン-酢酸エチル)
71			H	単結合	0	191~193 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
72			H	単結合	0	198~200 (塩化メチレン-酢酸エチル)
73			H	単結合	0	157~159 (酢酸エチル)
74	nBu		H	単結合	0	159~161 (エタノール-n-ヘキサン)
75	nBu		H	単結合	0	79~81 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
76	nBu		H	単結合	0	98~100 (n-ヘキサン)

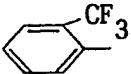
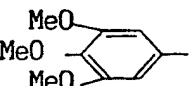
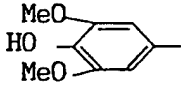
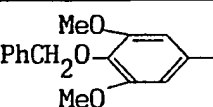
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
77	n Bu		H	単結合	0	82~85 (エタノール-n-ヘキサン)
78	n Bu		H	単結合	0	158~160 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
79	n Bu		H	単結合	0	182~184 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
80	n Bu		H	単結合	0	132~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
81	n Bu		H	単結合	0	111~113 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
82	Me		H	単結合	0	154~155 (エタノール-n-ヘキサン)
83	n Pr		H	単結合	0	139~141 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
84			H	単結合	0	102~104 (n-ヘキサン)
85	n Pe		H	単結合	0	93~95 (n-ヘキサン)
86	Ph		H	単結合	0	143~145 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
87	n Bu		H	単結合	0	46~48 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

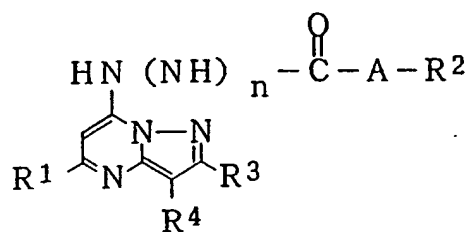
第 2 表 (続 き)

実施 例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
88	n Bu		H	単結合	0	108~110 (n-ヘキサン)
89	n Bu		H	単結合	0	92.5~94.5 (n-ヘキサン)
90	n Bu		H	単結合	0	106~108 (n-ヘキサン)
91	n Bu		H	単結合	0	123~125 (エタノール-n-ヘキサン)
92	n Bu		H	単結合	0	123~125 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
93	n Bu		H	単結合	0	139~140 (エタノール-n-ヘキサン)
94	n Bu		H	CH <sub>2</sub>	0	121~123 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
95	n Bu		H	-CH=CH-	0	194~196 (エタノール-n-ヘキサン)
96	n Bu		H	単結合	1	222 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
97	Ph		H	単結合	1	250 (分解) (メタノール-n-ヘキサン)
98	n Bu		H	単結合	1	247 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)

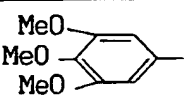
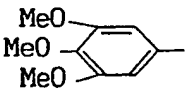
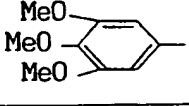
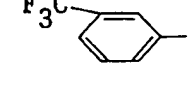
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
99	Ph		H	単結合	1	263 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
100	$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-C}_2\text{H}_4\text{-}$		H	単結合	0	128~130 (塩化メチレン-n-ヘキサン)
101	$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-C}_2\text{H}_4\text{-}$		H	単結合	0	153~155 (エタノール-n-ヘキサン)
102	$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-C}_2\text{H}_4\text{-}$		H	単結合	0	127~129 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

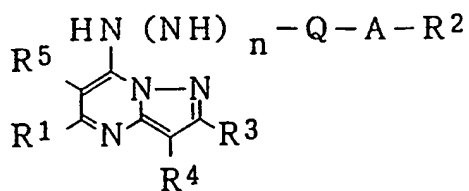
第 3 表



Me : メチル基、nBu : n-ブチル基、

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
103	nBu		Me	Cl	単結合	0	106~108 (エタノール-n-ヘキサン)
104	nBu		H	Cl	単結合	0	142~143 (エタノール-n-ヘキサン)
105	nBu		H	Br	単結合	0	146~148 (エタノール-n-ヘキサン)
106	nBu		H	Cl	単結合	0	133~135 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

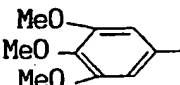
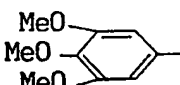
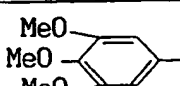
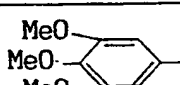
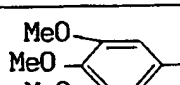
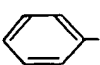
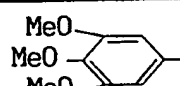
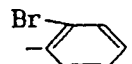
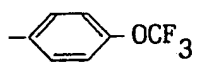
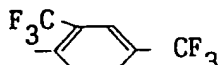


第 4 表



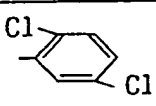
Me : メチル基、Et : エチル基、nBu : n-ブチル基、Ph : フェニル基

実施 例No.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
107	H	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	185~187 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
108	nBu	H		Me	$\text{O} \parallel \text{COEt}$	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	138~140 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
109	nBu	H		nBu	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	95~97 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
110	nBu	H		nBu	Me	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	96~98 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
111	nBu	H		Ph	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	190~192 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
112	nBu	H		Ph	PhCH <sub>2</sub> -	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	149~151 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
113	nBu	H		Ph		$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	111~113 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
114	nBu	H		H	nBu	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	81~83 (n-ヘキサン)
115	nBu	H		H	Ph	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	139~141 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

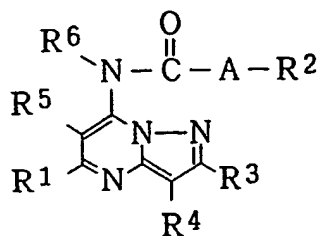
第 4 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
116	nBu	Me		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	145~147 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
117	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$			H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	102~104 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
118	$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	115~117 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
119	$\text{Et}-\text{S}-\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	80~82 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
120	$\text{MeS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	113~115 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
121	$\text{PhS}-$ 	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	179~181 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
122	nBu	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	98~100 (ジエチルエーテル)
123	nBu	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	73~75 (n-ヘキサン)
124	nBu	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	129~131 (n-ヘキサン)
125	nBu	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	91~93 (ジエチルエーテル n-ヘキサン)
126	nBu	H		H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	単結合	0	91~93 (n-ヘキサン)

第 4 表 (続 き)

実施 例No	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
127	nBu	H	Ph	H	H	SO <sub>2</sub>	単結合	0	300°C以上 (酢酸エチルー n-ヘキサン)
128	nBu	H		H	H	SO <sub>2</sub>	単結合	0	300°C以上 (酢酸エチルー n-ヘキサン)

第 5 表



Me : メチル基、nBu : n-ブチル基

実施例No	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	A	融点 (°C) (再結晶溶媒)
129	nBu	H		H	H	Me	単結合	93~95 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
130	nBu	H		H	H	Ph-CH <sub>2</sub> -	単結合	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) 0.76(3H, t, J=7.2), 0.9-1.1(2H, m), 1.3- 1.4(2H, m), 2.51(2H, t, J=7.4), 3.47(6H, s), 3.74(3H, s), 5.33(2H, brs), 5.83 (1H, s), 6.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=2.0), 7.1-7.3(5H, m), 8.24(1H, d, J=2.0)
131	nBu	H		H	H		単結合	127~129 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
132	nBu	H		H	H		単結合	119~121 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)
133	Me	H		H	H		単結合	180~182 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
134	nBu	H		H	H		単結合	111~113 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)

以下、本発明化合物につき行なわれた薬理試験例及び本発明化合物を利用した医薬製剤の調整例を挙げる。

#### 薬理試験例 1

- 6 週齢ウィスター系雄性ラット 1 群 7 匹を用い、まず
- 5 各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置（ユニコム社製）を用いて、ランダール・セリット法〔Randall, L. O. and Sellitto, J. J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)〕に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。
- 10 上記前値の測定 1 時間後に、20 % イースト懸濁液を各ラットの左後肢足蹠皮下に 0.1 ml ずつ注射し、実験群には、更に本発明化合物の 5 % アラビアゴム懸濁液を、対照群には 5 % アラビアゴム懸濁液（本発明化合物を含まない）を、それぞれイースト注射直後に、10
- 15 ml / kg の割合で、経口投与した。

次に、イースト注射より 1 時間毎に、各群ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

- 各群の測定値（後値）と前値より、疼痛閾値回復率
- 20 (%) を、次式に従って算出した。

$$\text{疼痛閾値回復率 (\%)} = \frac{(\text{実験群平均後値}) - (\text{対照群平均後値})}{(\text{対照群平均前値}) - (\text{対照群平均後値})} \times 100$$

得られた結果（最大の回復率）を下記第 6 表に示す。

第 6 表

例No.	回復率 (%)	投与量 (mg/kg)	測定時 (hr 後)	例No.	回復率 (%)	投与量 (mg/kg)	測定時 (hr 後)
1	41.5	3	3	77	41.6	1	3
7	44.1	3	4	79	32.1	1	3
14	51.6	3	4	88	76.4	3	4
19	53.9	3	3	92	39.7	1	3
21	54.0	3	4	93	32.6	1	4
23	45.1	3	1	94	31.3	1	3
32	43.0	3	3	96	35.0	1	2
36	32.7	1	3	97	51.5	1	4
48	52.2	1	3	104	78.5	3	3
52	79.6	3	3	111	62.0	3	4
54	55.7	1	4	115	61.0	3	4
55	73.7	3	3	120	63.8	3	4
69	38.7	1	3	121	46.2	3	3
70	36.8	1	3	127	36.4	1	3
74	43.9	1	2	134	115.4	3	3
76	57.6	1	2				

## 薬理試験例 2

6 週齢ウィスター系雄性ラット 1 群 7 匹を用い、まず各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置（ユニコム社製）を用いて、ランダー・セリット  
5 法〔Randall, L. O. and Sellitto, J. J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)〕に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。

上記前値の測定 1 時間後に、実験群には、更に本発明化合物の 5 % アラビアゴム懸濁液を、対照群には 5 % ア  
10 ラビアゴム懸濁液（本発明化合物を含まない）を、それぞれ 10 ml / kg の割合で、投与量が 1 mg / kg となるように経口投与し、更にその 1 時間後にサブスタンス P の生理食塩水溶液（25 ng / 0.1 ml）を、各ラットの左後肢足蹠皮下に注射した。

15 次にサブスタンス P 注射の所定時間後に、各群ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

各群の測定値（後値）と前値より、疼痛閾値回復率（%）を、次式に従って算出した。

20

$$\text{疼痛閾値回復率 (\%)} = \frac{(\text{実験群平均後値}) - (\text{対照群平均後値})}{(\text{対照群平均前値}) - (\text{対照群平均後値})} \times 100$$

得られた結果（最大の回復率）を下記第 7 表に示す。

第 7 表

例No.	回復率 (%)	測定時	例No.	回復率 (%)	測定時	例No.	回復率 (%)	測定時
1	72.3	60分後	29	56.2	30分後	91	53.1	30分後
2	40.2	60分後	32	86.6	60分後	95	38.4	15分後
3	33.3	30分後	33	90.1	30分後	96	102.0	60分後
5	51.9	30分後	34	58.2	60分後	103	35.0	30分後
7	52.3	60分後	35	102.5	60分後	104	63.5	60分後
8	83.9	60分後	38	67.2	15分後	111	62.1	30分後
9	56.2	60分後	41*	67.4	30分後	112	37.9	15分後
11	48.8	60分後	42	51.8	60分後	113	44.4	15分後
12	58.8	60分後	44	44.1	30分後	115	55.6	30分後
13	32.7	15分後	45	54.8	15分後	117	37.2	30分後
14	69.5	15分後	46	109.0	30分後	118	33.5	30分後
16	35.1	30分後	48	80.4	60分後	119	38.1	15分後
17	95.9	60分後	50	53.0	30分後	120	71.4	60分後
19	91.7	60分後	52	65.1	30分後	121	73.3	60分後
20	33.8	30分後	53	58.7	30分後	122	30.6	60分後
21	81.3	60分後	65	32.0	30分後	123	32.5	30分後
22	54.4	60分後	80	30.4	15分後	124	53.8	15分後
23	52.9	30分後	81	31.2	15分後	125	33.7	30分後
24	41.3	60分後	88	59.5	60分後	129	39.7	60分後
25	46.0	15分後	89	33.3	15分後	133	36.4	60分後
26	55.8	60分後	90	53.1	30分後	134	100.7	60分後

\* : 投与量 = 10 mg / kg

上記第6表及び第7表より、本発明化合物は、優れた鎮痛作用を奏することが明らかである。

#### 製剤例1 錠剤の調製

有効成分として実施例1で得た本発明化合物を用いて、  
5 1錠当たりその300mgを含有する錠剤(2000錠)  
を、次の処方により調製した。

実施例1で得た本発明化合物	600g
乳糖(日本薬局方品)	67g
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g
10 カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	3g

即ち、上記処方に従い、実施例1で得た本発明化合物、  
15 乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロース  
カルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用  
いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これ  
をステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレス  
して、目的の錠剤を得た。

#### 20 製剤例2 カプセル剤の調製

有効成分として実施例32で得た本発明化合物を用い  
て、1カプセル当たりその200mgを含有する硬質ゼラ

チンカプセル（２０００錠）を、次の処方により調製した。

	実施例３２で得た本発明化合物	４００ g
	結晶セルロース（日本薬局方品）	６０ g
5	コーンスターチ（日本薬局方品）	３４ g
	タルク（日本薬局方品）	４ g
	ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	２ g

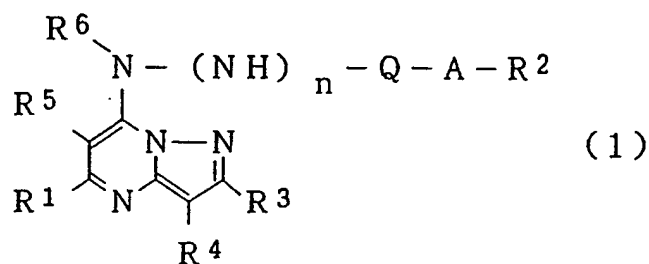
即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

#### 産業上の利用可能性

本発明に係わるピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン誘導体は、強い鎮痛作用を示し鎮痛剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



- 〔式中、 $\text{R}^1$  は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基又はヒドロキシル基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 $\text{R}^2$  はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることがあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることがあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ

基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニ  
ル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル  
基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェ  
ニル基を、 $R^3$  は水素原子、フェニル基又は低級  
5 アルキル基を、 $R^4$  は水素原子、低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキ  
ル基、置換基としてフェニルチオ基を有することの  
あるフェニル基又はハロゲン原子を、 $R^5$  は水素原  
子又は低級アルキル基を、 $R^6$  は水素原子、低級ア  
10 ルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基とし  
て低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基  
及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有す  
るベンゾイル基を示し、また $R^1$  及び $R^5$  は互いに  
結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qは  
15 カルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低  
級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ  
示し、 $n$  は0又は1を示す。〕。

で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導  
体。

20 2. 請求項1に記載の一般式中、Qがカルボニル基で、  
 $n$  が0である化合物、Qがカルボニル基で、 $n$  が1で  
あり且つ $R^1$  が低級アルキル基又はフェニル基、 $R^2$

- が置換基として低級アルコキシ基及びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  がそれぞれ水素原子及びAが単結合を示す化合物、並びにQがスルホニル基でnが0であり且つ $R^1$ が低級アルキル基、 $R^2$ がハロゲン原子の1～3個を有することのあるフェニル基、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  がそれぞれ水素原子及びAが単結合を示す化合物から選ばれるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。
- 5
- 10 3.  $R^1$  が置換基として低級アルキルチオ基を有することのある低級アルキル基又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基で、 $R^2$  が置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基で、 $R^3$  が水素原子又はフェニル基で、
- 15  $R^4$  が水素原子、ハロゲン原子又はフェニル基で、 $R^5$  が水素原子で、 $R^6$  が水素原子又は置換基としてハロゲン置換低級アルキル基を有するベンゾイル基で、Qがカルボニル基で、Aが単結合である請求項2に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。
- 20
4.  $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^6$  がそれぞれ水素原子で、nが0であって、 $R^1$  がn-ブチル基で且つ $R^2$  が低級ア

- ルコキシ基の2～3個を有するフェニル基又はハロゲン置換低級アルキル基の1～2個を有するフェニル基であるか、或は $R^1$ がフェニル基で且つ $R^2$ が低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である請求項3
- 5 に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。
5.  $R^2$ が2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基又は2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である請求項4に記載のピラゾロ〔1, 5
- 10 -a〕ピリミジン誘導体。
6. 5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリ
- 15 ミジンから選ばれる請求項5に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体。
7. 5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンである請求項6に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕
- 20 ピリミジン誘導体。
8. 請求項1～7のいずれかに記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の有効量を、製剤担体と共

に含有することを特徴とする鎮痛剤。

9. 有効成分が、請求項7に記載のピラゾロ〔1, 5 - a〕ピリミジン誘導体である請求項8に記載の鎮痛剤。

5 10. 請求項1に記載のピラゾロ〔1, 5 - a〕ピリミジン誘導体の有効量を患者に投与することを特徴とする鎮痛方法。

10

15

20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01104

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505, 31/645

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505, 31/645

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 43-25504, B1 (Shionogi & Co., Ltd.), November 4, 1968 (04. 11. 68) (Family: none)	1 - 9
Y	JP, 48-64097, A (International Chemical and Nuclear Corp.), September 5, 1973 (05. 09. 73) & DE, 2257547, A & US, 3925385, A	1 - 9
Y	JP, 61-57587, A (Shionogi & Co., Ltd.), March 24, 1986 (24. 03. 86) (Family: none)	1 - 7
Y	JP, 204877, A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), September 6, 1991 (06. 09. 91) (Family: none)	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 14, 1995 (14. 07. 95)

Date of mailing of the international search report

August 1, 1995 (01. 08. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01104

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 10 relates to methods for treatment of the human body  
by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all  
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505, 31/645

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/505, 31/645

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 43-25504, B1 (塩野義製薬株式会社). 4. 11月. 1968 (04. 11. 68) (ファミリーなし)	1-9
Y	JP, 48-64097, A (インターナショナル・ケミカル・ アンド・ニュークリア・コーポレーション), 5. 9月. 1973 (05. 09. 73) &DE, 2257547, A&US, 3925385, A	1-9
Y	JP, 61-57587, A (塩野義製薬株式会社),	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 07. 95

国際調査報告の発送日

01.08.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

電話番号 03-3581-1101 内線

4 C 7 0 1 9

3 4 5 2

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	<p>24. 3月. 1986 (24. 03. 86) (ファミリーなし)</p> <p>JP, 3-204877, A (株式会社 大塚製薬工場), 6. 9月. 1991 (06. 09. 91) (ファミリーなし)</p>	1-9

